PEDRO WEISS

HACIA UNA CONCEPCION DE LA VERRUGA PERUANA



(TRABAJO PRESENTADO PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LIMA)

LIMA—1927
IMPRENTA DEL ASILO «VÍCTOR LARCO HERRERA»

PEDRO WEISS

HACIA UNA CONCEPCION DE LA VERRUGA PERUANA

(TRABAJO PRESENTADO PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LIMA)

LIMA—1927

IMPRENTA DEL ASILO «VÍCTOR LARCO HERRERA»

1. SOBRE EL LLAMADO «PERÍODO INTERCALAR».
2. VARIACIONES DE LAS FUERZAS DE INMUNIDAD EN LA VERRUGA.
3. SIGNIFICADO DE LA ERUPCIÓN MACROSCÓPICA DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA INMUNIDAD.
4. CONSIDERACIONES GENERALES.
5. CONCLUSIONES.

Hacia una concepción de la Verruga Peruana

Si se revisa la literatura sobre la verruga peruana, es fácil constatar la preferencia que todos los investigadores han dado al estudio de la fase hemática—fiebre de CARRIÓN—y a la erupción, olvidando o tratando muy someramente el período, muchas veces muy marcado ya clinicamente, que separa tales dos manifestaciones de la enfermedad. ODRIOZOLA, que nos ha dejado la descripción más detallada, aunque circunstancial, de esta fase o período de la verruga peruana, propone llamarlo período intercalar o interregno, marcándole como límites: de un lado, la cesación de los síntomas clínicos de la fiebre de CARRIÓN, y del otro, la aparición de las verrugas macroscópicas. Las descripciones posteriores a las de Odriozola, cuando no olvidan el período intercalar, tienen el mismo criterio clínico para delimitarlo, considerando siempre los síntomas que en él se presentan como secuelas de los trastornos sufridos por el organismo durante la fase anémica.

Aunque la palabra latencia no haya sido empleada directamente, se desprende de la denominación propuesta por ODRIOZOLA, así como de las descripciones existentes, que se ha visto esta fase de la enfermedad como una tregua más o menos larga en la cual el organismo, reparando los daños sufridos durante la fiebre de CARRIÓN, espera el momento de la erupción macroscópica, única de que se ha hablado por lo general. Este criterio de latencia muy en armonía con la marcha clínica, puesto que el período que nos ocupa carece casi por completo de síntomas clínicos peculiares, no es aceptable con un concepto integral de la enfermedad. En efecto, nues-

tro conocimiento actual sobre la evolución de la Bartonellae en el organismo humano nos enseña que este gérmen ataca los eritrocitos de la sangre circulante y los histiocitos o células del retículo endotelio que forma el substratum del botón verrucoso. La fiebre de CARRIÓN, que con más o menos intensidad es el sindrome inicial del cuadro clínico común, comprende la fase de ataque predominante a los eritrocitos. Cuando los gérmenes comienzan a abandonar los glóbulos rojos circulantes empieza otra fase de la enfermedad que termina, tras un plazo más o menos largo, con la aparición de los botones macroscópicos. Ya, a priori, el nombre de interregno o período intercalar resulta por esto impreciso, pues, si bien esta fase distancia dos manifestaciones clínicas, las más saltantes de la enfermedad, como son la anemia y la erupción,— si no aceptamos la estrambótica idea de STRONG y sus colaboradores,— hay que suponer que el virus, al dejar de actuar sobre la sangre, no aminora por eso su agresividad sobre los tejidos que más tarde han de reaccionar bajo la forma visible de verrugas macroscópicas.

Cuando se sigue periódicamente desde el laboratorio un caso de fiebre de CARRIÓN, se puede constatar que en el desarrollo de la curva hemática llega un momento—crisis hemática—(MONGE) que se marca: por un aumento de los signos de regeneración de la serie roja; disminución del número de eritrocitos parasitados; desaparición de los megalocitos, en los casos en que existen; y aumento del porcentaje de monocitos. Las Bartonellas dentro del tipo cocoide, que es el que predomina en este momento, comienzan a presentar formas de contornos irregulares, hinchadas, que hacen pensar en formas de degeneración; el número de eritrocitos parasitados disminuye, pero cada uno de ellos presenta un número de parásitos no menor que en los días anteriores. De la serie monocítica aparecen formas jóvenes nucleoladas, que hay la tendencia a considerar erróneamente como elementos inmaduros de la serie mieloide; formas histiocitarias, algunas con glóbulos rojos en el protoplasma y Bartonellae; no raras veces verdaderos hemohistioblastos.

Este período de la curva hemática, que constituye la "remisión sanguínea" de la verruga, marca el pasaje verdadero de una fase a otra de la enfermedad. Su duración en los casos observados por nosotros oscila entre tres y seis días; durante ella los eritrocitos pueden ascender de cifras cercanas a un millón hasta tres y tres y medio millones, número en el

que el aumento se detiene por lo general junto con los signos de reacción hematopoyética.

Hemos dicho que el concepto clásico hace coincidir el comienzo del período intercalar con el momento en que la remisión sanguínea termina, y con ella por consiguiente los signos clínicos de la anemia. Siendo en realidad que desde que se inició aquella, la sangre libre se reconstituye, en tanto que las células fijas, histioides, sufren el ataque del virus de una manera exclusiva.

Los siguientes esquemas harán resaltar con más claridad que cualquiera explicación la diferencia entre la concepción clásica del cuadro integral de la verruga y la que se desprende del exámen cito-bacteriológico:

Esquema Nº 1.—Concepto clásico

FIEBRE DE CARRIÓN — PERÍODO INTERCALAR — ERUPCIÓN MACROSCÓPICA

Esquema Nº 2.—Concepción nuestra.

FASE HEMÁTICA O FIEBRE DE CARRIÓN — FASE HISTIOIDE

a) invasión — b) crisis-remisión. — a) Sin erupción macroscópica — b) con erupción macroscópica

En muchos casos, la remisión sanguínea se realiza con notable rápidez, tanto que al hacer los recuentos globulares diarios, cuando ella se inicia, da la impresión de que un freno que obstruía la hematopoyesis hubiese sido quitado bruscamente. Esta rapidez de reacción es función de la capacidad citohematógena de la médula, y por lo tanto, no es constante, existiendo casos en que la remisión se hace con menos prontitud, pudiendo llegar a marcarse únicamente por la disminución de Bartonellae y aumento de los monocitos, en tanto que los glóbulos rojos permanecen en la misma cifra o sufren aún lijera disminución. Esta circunstancia obliga a basarse en la fórmula sanguínea y no en la apreciación clínica o en los recuentos globulares simples para establecer la distintas fases de la enfermedad. Por lo demás, las fases es preciso considerarlas con la relatividad que los fenómenos biológicos requieren, recordando que, si bien cuando termina la remisión sanguínea los eritrocitos quedan libres de parásitos, en cambio la hematofagia ha hecho que durante toda la fase hemática los endotelios hayan estado en contacto con los gérmenes.

Nota.—Según este esquema, la fase histioide se inicia durante la crisis hemática.

El tiempo trascurrido entre la crisis sanguínea y la aparición de las verrugas dérmicas macroscópicas puede ser largo. Odriozola habla de un mes y más. Nosotros hemos visto un sujeto que, habiéndose restablecido de su anemia, permaneció en el hospital cuarenticinco días, al cabo de los cuales salió con un botón verrucoso en el pecho, aparecido tres días antes. Lo más común es que sea más corto; con mucha frecuencia los primeros botones aparecen a los tres o cuatro días de iniciada la crisis sanguínea.

Del material anatomo-patológico acumulado en estos últimos años de trabajo, exponemos un caso, terminado fatalmente, durante el período histioide, sin erupción macroscópica. El resultado de los hallazgos hechos en este caso hará ver que durante la primera parte de la fase histioide existen ya alteraciones que tienen el mismo significado que la erupción macroscópica.

Observación Nº 5.–Hospital Dos de Mayo–Sala San José–Cama N°. 21–Fecha de ingreso: 10–1–926.

Gerardo Huamán–de Ayacucho–40 años–Indio obrero. Antecedente personales: paludismo; titus; hábito alcohólico; tabaco y coca. El paciente relata: Salió de Ayacucho hace cinco meses, haciendo el viaje a pié hasta Lima; tardó en el viaje dieciocho días, sin tener novedad en él. Trabajó de tránsito en lugares verrucosos (Purhuay, San Pedro, Santa Ana.)

Comenzó su enfermedad hace diez días (1-1-926) con dolores óseos, cefalalgia, fatiga al trabajo, calambres intensos, fiebre.

Examen clínico: Día 10 1-926, décimo día de enfermedad –Estado de la nutrición, pobre. Actitud, tranquila. Facies, anémica. Conjuntivas, ictéricas. Mucosas anémicas. Aparato circulatorio: pulso frecuente, amplio, ritmo regular; la punta late en el 5° Esp. intercostal fuera de la línea mamilar, hay soplo sistólico. Abdomen: punto doloroso epigástrico y esplénico, gorgoteo en el ciego, zona de macisez hepática disminúida. Bazo grande y doloroso.

Análisis de Laboratorio.—Van den Berg, directa positiva, indirecta positiva; Hemocultura, negativa; Orina Urobilina, regular cantidad, serina trazas.

El resultado de los exámenes microscópicos de sangre los exponemos en el siguiente hemograma de Schilling:

CASO	NUMERO Eryt.	Leuc.	B	E	M.	J.	St.	S.	L.	Mon.	Meg.	Normo	Hematíes reticulados	Parásitos	Observaciones
S. José 21															
10-2-926	----	----	–	–	–	–	7	60	15	18	–	–	+ + –	+ + +	Histiocitos y monocitos con nucleolo y protoplasma azul intenso-anisocitosis policromatofilia.
					Pol.	neu	tr.	67	%						
12-1926	1'220,000	7.200	1	3	–	–	4	55	18	20	–	–	+ + –	+ + +	Histiocitos, uno de tipo hemohistioblostico policromatofilia cuerpos jolly
				–	Pol.	neu	tr.	59	%						
16-1-926	1'980,000	9.000	–	3	2	5	13	43	15	19	–	9	+ + +	+ – –	Eritroblastos basofil, y normoblastos. Pol. neutrófilo gigantes con nuclo muy segmentado. Cuerpos de Jolly.
					Pol.	neu	tr.	65	%						

Día 16–1–926 a las 12 p. m. Exitus letalis.

Nota: B=Pol. basófilos – E = Pol. eosinófilis – M = mielocitos J=Pol. jóvenes – S T = Pol. de nucleo encurvado (Stabkern de Schilling). S = Pol. de nucleo segmentado - L = Linfocitos - Mon. = Monucleares – Meg. = Megaloblastos - Norm. = Normoblastos - Parásitos: En este caso significa B. bacilliformis.

El día 15 apareció una intensa diarrea; la respiración se hizo anhelante; a la hora de la visita la piel estaba cubierta de sudor copioso. Día 16, los mismos síntomas; en la noche exitus letalis.

Autopsia el día 17 a las 10 ½ a. m.

Piel de la región de la pierna: Corte de 7 por 4 mm. En todos los cortes la sección comprende la epidermis, la dermis y subcutis, que tiene abundante tejido grasoso bandeado por haces conjuntivos. Llama la atención ya a pequeño aumento la riqueza en células y vasos capilares; algunos de estos últimos, muy dilatados, forman verdaderas lagunas, que recuerdan los planos de clivaje que rodean los botones verrucosos; otros, contorneados, aparecen varias veces en distintas direcciones y a pequeñas distancias sobre el mismo corte. En la base del stratum papilare son especialmente abundantes y se insinúan en los procesos. En un proceso papilar se ve un foco de hemorragia miliar en contacto con el epitelio. En uno de los cortes se distingue, próximo al acini de una glándula sebácea un foco de hemorragia con infiltración. Visto con mayor aumento, este foco está formado de hematies extravasados, células linfoides, polimorfo nucleares y células de tipo adventicial; de éstas unas con protoplasma fusiforme muy escaso; otras, las menos, con nucleo de cromatina a red muy clara y protoplasma ancho clasmatocitoide, algunas de las células de este último tipo presentan restos de elementos fagocitados en el protoplasma. El nódulo en su conjunto tiene hasta 150 micrones y presenta 6 capilares neoformados, uno con luz más pequeña que un eritrocito. Los glóbulos rojos y leucocitos predominan hacia la parte distal del nódulo, en relación con la glándula.

En medio del tejido conjuntivo sano, y separada del epitelio, hay una formación célular perivasal; el vaso central tiene el aspecto de una pequeña arteriola; está rodeado de células adventiciales, que le forman un manguito de varias capas.

Observando con detención se nota que casi todos los pequeños vasos, los precapilares, presentan su peritelio proliferado; en algunos, al lado de las células fijas, aparecen linfocitos polimorfonucleares y alguna vez células plasmáticas.

Piel del labio.—Aspecto macroscópico normal. Corte por congelación. Comprenden las secciones la parte roja del labio y se distingue en todas algunas glándulas sebáceas sin folículo piloso correspondiente; haces musculares del Sphinter oris; glándulas mucosas; tejido conjuntivo y grasoso.

Aquí como en los cortes de la piel, la riqueza en vasos y en células del conjuntivo resalta sobre todo otro detalle. El tejido conjuntivo que separa los haces musculares y las vesículas adiposas está infiltrado por regular número de células linfáticas y plasmáticas, presentando además muchos histiocitos, algunos en mitosis, otros, con elementos fagocitados en el zoma. La adventicia de los pequeños vasos muy manifiesta; en algunos constituye una envoltura de varias capas.

Hígado.—Macroscópico: hipertrofia discreta; degeneración del parénquima, más marcada en algunas zonas.

Microscópico: en los diversos cortes y con las técnicas apropiadas, se puede constatar degeneración grasosa de las células centrolobulillares (degeneración grasosa central); infiltración intraparenquimal de pigmento biliar. Las células de Kupffer cargadas de pigmento férrico (reacción del azul de Berlín); eritrocitos y leucocitos en distinto grado de destrucción. Las trabéculas hepáticas aparecen separadas más que de común por las células estelares, que, además de estar cargadas por elementos fagocitados, en ciertos puntos se muestran en proliferación, llegando a formar nidos de quince o veinte elementos, alguno en mitosis. Donde las células retículo-endoteliales, muy llenas de elementos fagocitados, separan las trabéculas obstruyendo totalmente el espacio que las separa, el corte toma un aspecto comparable al que se observa en la enfermedad de Gaucher.

En contacto con la cápsula en dos puntos se ve nódulos formados por células de nucleo redondo y protoplasma escaso—células linfoides—; estos nódulos, cortados regularmente del lado de la cápsula, se insinúan entre las trabéculas terminando por confundirse con las células histioides. En su conjunto recuerdan a los linfomas tíficos.

Riñón.—Macroscópico: Algo pálido. En la superficie hay hemorragias puntiformes agrupadas en dos zonas del borde mayor y como persiguiendo el trayecto de un vaso. Cada agrupación contiene quince o veinte puntos hemorrágicos.

Microscópico: tumefacción turbia y descamación del epitelio en los tub. contorti, sobre todo en la porción más próxima al glomérulo. Descamación y exudado en las cápsulas de Bowman. Glomérulo nephritis catarrhalis, descamativa y fibrinosa. En los tubos excretores, cilindros fibrinosos y células descamadas.

El tejido intersticial que rodea los vasos y separa los tubos uriníferos está proliferado. No contiene haces colágenos

sino en escasa cantidad y está formado en su mayor parte por la proliferación de las células del retículo-endotelio. Figuras de fagocitosis pueden verse pero en menor número que en el hígado. También aquí hay nidos celulares comparables a los que se ven en el hígado. Estos nidos comprimen los canalículos por uno de sus lados haciéndoles una muesca. En un lado del corte se ve una zona de hemorragia intersticial, en la que hay varios capilares, y uno que presenta un trombo fibrinoso. Formaciones semejantes más o menos ricas en capilares y en células de infiltración pueden verse en otras regiones del corte, sobre todo, en la porción próxima a los vasa arcif. Los vasos en su mayoría están congestionados, y en algunos de ellos hay reacción peritelial.

Ganglio Mesentérico.—Macroscópico: hipertrofia, tamaño de un pallar, color rojo vinoso.

Microscópico: Ya a pequeño aumento se nota que los cordones linfáticos ocupan la menor parte del órgano. Los senos están dilatados, llenos de células descamadas y linfocitos—catarro de los senos—; los endotelios de la pared, lo mismo que muchas de las células descamadas, contienen en el protoplasma células sanguíneas fagocitadas. Hay proliferación muy marcada de los histiocitos; en algunos sitios se les ve como manojos de células fusiformes que se insinúan en el plasma del seno, dando el aspecto que se observa en ciertos cultivos de células, y muy semejantes a los manojos de angioblastos que invaden el líquido de edema en ciertas verrugas dérmicas. El retículo ganglionar, en general, es rico en células.

En ninguno de los órganos examinados hemos podido constatar focos de tejido hematopoyético vicariante.

No es fácil descartar del cuadro anatomo-patológico variado que ofrecen los casos fatales de verrugas las lesiones que han sido causadas por la Noxa verrucosa misma, de aquellas que se deben a agentes de contaminación. Raro es el caso de fiebre de CARRIÓN que llega a la mesa de autopsias sin haber presentado una infección secundaria a la cual pueda atribuirse la muerte. San José N.° 21 parece haber sido uno de estos raros casos, pues en él, ni las investigaciones de laboratorios ni las clínicas—estas últimas que tienen la enorme garantía de quienes las realizaron: Prof. MAX GONZALES OLAECHEA, Dr. R. ALZAMORA—llegaron a delatar ninguna nfección secundaria, por lo menos de las habituales.

Posteriormente nos ha sido dado estudiar dos casos más

de los que podemos llamar puros; éstos fueron Hospital Loayza, Pab. N.° 2, Sala 2, cama 32 y San Roque 30.

En ellos, al lado de los tejidos estudiados ya en San José 21, procuramos investigar otros, a cuyo fin fijamos trozos de Omentus maj., Pl. coroidae. Cápsulas suprarrenalis, Bazo, Pulmón.

En los Pl. coroidae las alteraciones eran muy manifiestas: el tejido conjuntivo marcadamente rico en histiocitos; había proliferación de la adventicia de los vasos. En P2–C32 predominaban las lesiones alterativas: necrosis de los endotelios vasales; focos miliares de hemorragia, dentro de los cuales había células de infiltración.

En el Oment. maj. el estudio histológico es muy fácil, pues basta fijar el órgano o parte de él en una lámina de vidrio sumergiéndola luego en la substancia fijadora para cortar más tarde trocitos que seran coloreados y montados según los métodos habituales. En esta forma puede sorprenderse la eritrofagia, que es intensa; nódulos de células adventiciales con capilares neoformados en torno de vasos más grandes; las placas lechosas resaltan por su número y extensión. En P2–C32 eran visibles microscópicamente petequias que al corte correspondían a puntos de hemorragia por rotura de capilares.

En las cápsulas suprarrenales lás lesiones eran muy notables: las columnas de la zona cortical estaban separadas por células repletas de elementos sanguíneos, viéndose igual cosa aunque en menor grado en la zona medular. En San Roque 30 había nidos de histiocitos muy semejantes a los descritos en el hígado.

En el pulmón y bazo constatamos la hematofagia que existía con igual intensidad que en los órganos estudiados; en cuanto a las lesiones del retículo endotelio insistiremos en otra ocasión.

"Resumiendo, las lesiones histológicas de los tres casos "citados consistían en: hematofagia marcada por las células "histiocitarias; lesiones alterativas eventuales de los capila- "res, consistentes en destrucción de los endotelios especiali- "zados en función vasal; en algunos casos trombos, focos de "hemorragia intersticial en los que hay células de infiltración "–linfocitos polimorfonucleares, histiocitos y alguna vez plas- "mazellen–; proliferación de la adventicia de los pequeños va- "sos; proliferación general de las células retículo-endoteliales "de los órganos, las cuales llegan a formar nidos celulares."

En los casos contaminados, al lado de estas alteraciones hemos visto: abscesos múltiples, infartos de origen arterial, las cuales junto con las lesiones específicas en los casos de contaminación por determinados gérmenes —Tifo-Coli, B. Koch— no pueden ser atribuídas a la noxa verrucosa.

Parece aceptable que los centros de infiltración sobre focos de hemorragia y, en general, todas las lesiones destructivas o alterativas estén ligadas a la formación posterior de botones verrucosos, sobre todo, en las regiones donde éstos pueden existir. El significado de ambas formaciones—focos de hemorragia con exudación, por necrosis de endotelios, y verrugas, o sea, proliferación de células angioblásticas—parece opuesto, sin embargo, la diferencia existente bien puede atribuirse a variaciones en la agresividad del gérmen y de la resistencia celular. Hemos hecho notar que la necrosis era de los endotelios especializados en función vasal —endotelio sensu strictiori— en cambio que las células tipo adventicial poliblástico o hemohistioblástico reaccionan desde los primeros estadíos proliferando — conviene citar aquí la frase de MACKEHENIE y WEISS en el trabajo sobre coloración por el Isamin bleu del botón verrucoso, quienes juzgando teóricamente respecto a la formación del botón verrucoso, decían: "Creemos que sea primaria la reacción hemohistioblástica y secundaria la diferenciación incompleta en endotelios." Los hallazgos que relatamos justifican en nuestro concepto esta aserción.

Con el objeto de ahondar más el estudio histológico de la primera parte de la faz histioide, hemos procurado obtener por biopsia trozos de piel aparentemente sana de sujetos que, habiendo pasado la fiebre de CARRIÓN, no presentaban aún ninguna alteración, o simplemente el edema preeruptivo alguna vez con nódulos incipientes aislados en regiones distantes.

En todas las regiones elegidas — lóbulo de la oreja, pierna, región tibial anterior tercio inferior, cara posterior del brazo región media — y en todos los casos examinados, hubo lesiones siempre más marcadas en los sujetos que se encontraban en pleno edema preeruptivo.

Estas lesiones, resumiendo, consistían en: dilatación y aumento en número de los capilares, proliferación adventicial en los precapilares, en algunos puntos hasta formar verdaderos nódulos; aumento de células histiocitarias en el conjuntivo, especialmente marcado en las trabéculas interadipo-

sas; en algunas regiones, de varios cortes, las células retículo-endoteliales formaban nidos. Algunos nodulitos de los perivasculares estaban constituídos de células fusiformes agrupadas en hoja de cebolla en torno del capilar; en otros, más grandes, las células periteliales tendían a formar entre ellas nuevas luces vasculares, unas veces agrupándose, otras, abarquillándose una sola para constituír una luz estrecha. Al lado de estos pequeños nódulos, claramente perivasculares, existía, en los casos en que la erupción estaba más adelantada, masas angioblásticas bien delimitadas con todos los caracteres de los nódulos verrucosos propiamente tales. En un caso, al lado de las formaciones proliferativas, hubo focos de hemorragia pericapilar con infiltración de células exudativas y escasos histiocitos. Esta lesión corresponde, sin duda, a las petequias que acompañan con frecuencia el comienzo de la erupción.

"Como se deduce, tanto del material recogido en autop-"sia, como del obtenido en sujetos que vivían, la reacción his-"tiocitaria en la fase histioide sin erupción macroscópica, va "mucho más allá de lo que podía presumirse por la simple in-"vestigación clínica y aún con el estudio aislado de los boto-"nes verrucosos macroscópicos."

"Se trata de una reacción sistemática del retículo endo-"telio, la cual, según nuestra experiencia, comienza al termi-"nar las fase hemática, quizá en algunos casos durante ella, "y persiste hasta la aparición completa de la erupción nodu-"lar, la cual por otro lado no viene a ser, con relación a la pri-"mera, sino una manifestación más persistente, más circuns-"crita y de significado inmuno-biológico más definido."

Variaciones de las fuerzas de inmunidad en la Verruga.— La frecuencia de las infecciones secundarias en la verruga peruana es un punto que preocupa desde mucho tiempo a los investigadores. Estas infecciones constituyen un fantasma siempre presente, no sólo cuando se lee los trabajos anteriores a la era bacteriológica, sino aún los de todo orden de las épocas posteriores y todavía de las actuales. Esto último, que quizá a algunos parezca exagerado, se comprenderá si se tiene en cuenta que, dada la pluralidad específica de los gérmenes que contaminan a los verrucosos, no siempre los exámenes bacteriológicos realizados con los medios comunes pueden delatarlos, y que, por otro lado, el rastreo por las modificaciones en la fórmula hemática tropieza con el inconveniente de que, en tanto que unos gérmenes de contaminación pro-

ducen un aumento de los signos de reacción granulocítica, otros, en armonía con el "antagonismus" de Arneth, dan lugar a una disminución de la leucocitosis — tipho coli —.

Sólo se puede hablar de casos puros apoyándose en datos clínicos, bacteriológicos y hemáticos completos y rigurosamente controlados.

Muy discutida fué la idea de TAMAYO, BIFFI y GASTIABURÚ, sobre la participación de gérmenes extraños en el desarrollo del sindrome fiebre grave. No creemos, sin embargo, que se pueda descartar de una manera definitiva la posibilidad de que investigaciones bacteriológicas finas, nos den la clave del desencadenamiento del sindrome anémico, que tanto diferencia a los casos graves de los simplemente eruptivos.

Perdonándosenos esta digresión que se refiere a un hecho que requiere todavía comprobación experimental, y para continuar en nuestro propósito de hacer resaltar la propensión de los verrucosos a las contaminaciones, citaremos las siguientes frases de BARTÓN, refiriéndose al rol del paratífico B encontrado por él: "Dicho bacilo desempeña, en mi concepto, un rol preponderante en las infecciones verrucosas, no sólo porque modifica el cuadro clínico y la marcha de la enfermedad, sino por que es el agente de la muerte en el mayor número de casos que sucumben de fiebre grave de CARRIÓN."

Hasta entonces el paratífico B era el único agente de contaminación considerado. Posteriormente, nuestro querido maestro el Dr. ARCE, presenta con más amplitud este punto y dice, terminando la discusión de una serie de casos contaminados: "Alargaría demasiado este trabajo si relatara los casos idénticos a los anteriores que he visto últimamente y que demuestran la multiplicidad de los gérmenes que en cualquier momento pueden complicar la enfermedad de CARRIÓN, ya sean bacterias, protozoos o parásitos intestinales.

En una nota publicada, por nosotros, sobre observaciones en la verruga peruana hacíamos resaltar que en diez y seis casos observados los dos únicos que salvaron fueron también los únicos que no se habían contaminado. Como agentes de contaminación citábamos el B. tífico, B. coli, B. Koch y neumococo.

En nuestra estadística, los tres casos citados anteriormente en este trabajo, son los únicos que murieron sin contaminación secundaria.

Muy fácil ha parecido siempre explicar la ocurrencia de las complicaciones, teniendo en cuenta la intensidad de los

trastornos que caracterizan por lo regular la fiebre de CARRIÓN. Cuando en algún caso las complicaciones aparecen sin que la intensidad de los síntomas sea suficiente para excusarlas, un trastorno cualquiera en el régimen del enfermo, o del convaleciente, está siempre a la mano para satisfacer las inquietudes del clínico.

Sin embargo, quien haya tenido la oportunidad de observar un número regular de enfermos de fiebre de CARRIÓN, habrá podido notar que hay casos benignos que no llegan a cifras inferiores a tres millones de eritrocitos y que se contaminan; como también otros que se contaminan después de una rápida remisión sanguínea con desaparición de todos los síntomas de reacción patológica, casos que inspiran admiración por la persistencia de la capacidad cito-hematógena de la médula, lejos de dar argumentos para aceptar un decaimiento del órgano; y, por último, que hay casos que se contaminan en plena erupción cuando los trastornos anémicos son ya mínimos.

Todas estas circunstancias se hallan consignadas en la literatura médica, ya exprofesamente, ya de manera incidental en historias clínicas incluídas en diversos trabajos. Ellas hacen ver que las infecciones secundarias no están ligadas estrechamente a las alteraciones de la médula y que pueden presentarse también en la fase histioide.

La idea comunmente aceptada resulta así insuficiente para explicar la marcada propensión de los verrucosos, a las contaminaciones, por lo cual hemos querido buscar en las alteraciones de las fuerzas de inmunidad en el curso de la enfermedad hechos que, dieran la razón de ellas; en armonía con lo que ocurre en otros procesos, donde las infecciones secundarias, aunque no de tanta importancia como en la verruga, existen también.

Nuestra primera presunción sobre la existencia de un período «Anérgico» semejante al que existe en el curso del sarampión ha sido confirmada por todas las investigaciones que al efecto hemos realizado, y hoy podemos decir que: en la verruga peruana en la fase hemática, y principalmente en el período histioide, hasta que la erupción se realiza por completo, existe una inhibición de las fuerzas de inmunidad.

Si hacemos la cuti-reacción a la tuberculina en un verrucoso: durante la fase hemática se obtiene una respuesta muy débil; posteriormente, en la fase histioide, hasta que la erupción llega a su acmé, la reacción a la tuberculina se hace más

débil o llega a ser negativa, reactivándose nuevamente al final de la erupción.

Si con un antígeno cualquiera—hemos usado la vacuna a Staphilococos—se produce una flictena dérmica ("Quaddel. prob." de los alemanes) en un verrucoso, se verá las mismas alteraciones de la reacción en relación al curso de la enfermedad que las observadas con la tuberculina: fase hemática, reacción débil; fase histioide, pre-eruptiva y parte de la eruptiva, reacción muy débil o nula.

Hemos tenido la felíz oportunidad de observar un caso de fiebre grave de Carrión que presentaba antes de la enfermedad reacción de Wassermann positiva. La reacción repetida dos veces con intérvalo de tres días durante el edema que acompaña el comienzo de la erupción fué negativa. Veinte días más tarde la reacción efectuada con los mismos reactivos daba resultado positivo.

Nuestra primera idea fué que la anergia estuviese ligada al bloqueo del retículo-endotelio por la hematofagia, que es tan intensa durante la Fiebre de Carrión. Sin embargo, la experiencia nos ha demostrado que ambos fenómenos no coinciden en tiempo. Es sin duda el virus de la Verruga el que produce la inhibición de las defensas cuando la histología demuestra una hiperplasia del sistema histiocitario, esto es, durante el edema pre-eruptivo y comienzo de la erupción macroscópica. Queda a los clínicos que tienen la oportunidad de manejar gran número de casos el ratificar la exactitud de este dato.

Quedan también por estudiar las lesiones tísicas de los carriónicos que mueren víctimas de invasión por el B. Koch. La estructura histológica de estas lesiones puede dar luz sobre las resistencias del sujeto en la época en que se formaron, interpretándolas en armonía con los nuevos conceptos de la escuela de Freiburg.

La auto-aglutinación de los eritrocitos descrita por A. Guzmán Barrón al comienzo de la erupción está según nuestro parecer ligada a los trastornos de anergia.

Al estudiar la histología de la fase histioide, sin erupción macroscópica, hemos visto que en ella hay alteraciones que abarcan todo el sistema retículo-endotelial: aparte de la hematofagia, que es muy marcada, hay lesiones degenerativas de los endotelios vasales—sensu strictiori—que dan orígen a focos de hemorragia en los que se encuentra células de infiltración y poliblastos. Al lado de estas alteraciones hay pro-

liferación de las células adventiciales de los pre-capilares; de las células reticulares que tapizan los senos de los ganglios linfáticos; de las células de Kupffer; de las células que revisten los capilares linfáticos de las suprarrenales y del riñón; de las células peregrinas fijas (Maximow); del conjuntivo en el cutis y sub-cutis; Omentum maj.; Pl. coroidae etc.

La extensión de estas lesiones nos ha hecho aceptar que la fase histioide, sin erupción macroscópica y con comienzo de erupción microscópica, es sistemática a todo el sistema retículo-endotelial.

Por su lado la sangre nos revela también la actividad del sistema retículo-endotelial, porque en la periférica apesar del filtrado, que se realiza en los capilares pulmonares, se constata durante este período de la enfermedad un aumento de los monocitos, con aparición de formas inmaduras, de histiocitos y figuras de hematofagia.

El compromiso del retículo-endotelio no es exclusivo de la fase histioide, pues la hematofagia durante la anemia asegura el contacto de los gérmenes con los endotelios.

Conocido el rol del retículo endotelio en el mecanismo de la inmunidad, no resulta aventurado relacionar las alteraciones que en aquel se encuentran, con la inhibición de las defensas, que sabemos, alcanza su máximo durante el período histioide pre-eruptivo y primera parte del eruptivo.

Significado de la erupción macroscópica desde el punto de vista inmuno-biológico.

La erupción macroscópica es, en relación a la fase histioide difusa que hemos descrito, una manifestación más definida, circunscrita a determinados territorios y más persistente. En algunos de los casos que hacen una erupción intensa, la condensación en nódulos más o menos grandes que cacarteriza la erupción macroscópica, no se realiza en determinados territorios, de manera que la proliferación angioblástica con todos los caracteres que presenta en el botón verrucoso se halla infiltrando de una manera difusa la dermis de toda una región—el pabellón de la oreja con frecuencia—hasta el punto que sólo queda una muy delgada capa de conjuntivo bordeando el Stratum papilare. En estos territorios el carácter difuso de la reacción microscópica se ha conservado en la erupción macroscópica.

Merced a las investigaciones histológicas de DA ROCHA LIMA y de MACKEHENIE, que fueron confirmadas por la Comisión Américana presidida por STRONG y más tarde por las coloraciones al Isaminbleu de MACKEHENIE y WEISS, se deduce que el botón verrucoso es un granuloma caracterizado por la proliferación intensa (Geschwulsartig dijo DA ROCHA) en algunos casos casi pura de angioblastos, o sea, histiocitos con marcada tendencia a la formación de vasos.

En el botón verrucoso se ha encontrado Bartonellae MACKEHENIE, BATTISTINI, WEISS y aunque éstas no hubiesen sido vistas, la virulencia del tejido verrucoso demostrada en las experiencias de inoculación permiten asegurar que "la proliferación angioblástica que constituye el proceso fundamental en la formación del botón verrucoso" es una reacción de las células al estímulo directo del virus. Esta reacción, en nuestro concepto, es una reacción alérgica y que demuestra, como el tubérculo en la tísis, un período de resistencias incrementada. Los siguientes argumentos clínicos y de laboratorio apoyan esta idea:

1.°—Cuando a la Fiebre de la Oroya se agrega una infección espúrea, el brote no aparece, y si lo hace, es de una manera mezquina. (En las complicaciones por el B. Koch, que son relativamente frecuentes, este puede apreciarse con gran claridad por tratarse de un proceso de evolución lenta; las B. Bacilliformes desaparecen de los glóbulos rojos; la remisión sanguínea se realiza; el número de leucocitos y glóbulos rojos se acerca a la cifra normal, sin que el estado del enfermo mejore, ni el brote se inicie; a lo más llegan a aparecer algunos botones pálidos difíciles de identificar; al fin el enfermo muere, y a la autopsia se constata casi siempre una tísis miliar tuberculosa). Gran número de los casos de erupción interna han correspondido a este tipo;

2.°—Cuando la erupción se ha iniciado y aparece un proceso infeccioso intercalar, el brote se detiene, retrocede o llega a desaparecer, recobrando nuevamente su lozanía si acaso el proceso intercalar termina;

3.°—En los sujetos vigorosos aparece generalmente un brote florido;

4.°—Las erupciones marchitas no son seguidas de un proceso de curación franca, sino, por lo contrario, corresponden a aquellos casos de evolución crónica, que se distinguen porque durante años fases de latencia se alternan con brotes esporádicos;

5.°—El brote verrucoso va acompañado de monocitosis con linfocitosis y eosinofilia, fórmula de inmunidad (MONGE, ARCE);

6.°—ODRIOZOLA dice· "Il n'est pas trés rare de voir des malades, en pleine eruption de verrugas, présenter d'autres éruptions, comme eczémas, ecthymes, prurigo, etc."

Esta última observación de ODRIOZOLA, que nosotros hemos podido constatar, indica que la alergia no es únicamente célular y específica, sino general y seguramente también humoral.

El Dr. MONGE ha obtenido en un verrucoso no brotado un brote intenso local en una zona excitada por una aplicación de trementina. La trementina desempeñó el rol de un estímulo no específico sobre el gran órgano de la inmunidad: la piel, obteniéndose como respuesta la reacción de inmunidad de la verruga: el botón verrucoso. En esta forma el Dr. MONGE ha dado un método aplicable para apresurar, en lo posible, el arribo de los verrucosos a la fase más feliz en el curso de la enfermedad, aquella en que las resistencias del organismo se incrementan al máximum.

CONSIDERACIONES GENERALES

Nadie ignora la tendencia que existe actualmente a hacer de la inmunidad un problema cada vez más ligado a las reacciones tisulares y ARCHOFF, que es uno de los investigadores que más ha contribuído a la orientación de la inmunología en este sentido, ha dicho: "La concepción de la alergia, que fué en un principio esencialmente clínica y que al influjo de los estudios sobre anafilaxia, se desarrolló según lineamientos humorales y serológicos, tiende ahora a convertirse en más y más morfológica."

Los procesos proliferativos a base de células histiocitarias corresponden a estados de resistencias incrementadas del organismo, en lucha con un agente infeccioso—tubérculo, en la tisis para algunos, proliferación endotelial, en ciertos procesos sépticos lentos—. Por lo contrario, las reacciones que se marcan por infiltración de células móviles: las llamadas células de infiltración, con destrucción, degeneración o simplemente no proliferación de células fijas, corresponden a estados de menor resistencia del organismo infectado.

En la verruga peruana es indudable que el comienzo de

la fase histioide marca ya un incremento de las resistencias del organismo frente a la B. Baciiliformis. Este incremento alcanza a su máximum con la apaiición del botón verrucoso, que como hemos hecho notar, es una formación esencialmente proliferativa, tanto que histológicamente, puede considerársele más que como un granuloma, como un tumor.

Es muy interesante observar en detalle el cambio de orientación de los gérmenes en el curso de los casos graves. Cuando comienza la crisis hemática la B. Bacilliformis deja de atacar los glóbulos rojos y se concentra en las células del retículo-endotelio. Los pocos gérmenes que quedan en la sangre circulante presentan formas de degeneración. Por otro lado, BATTISTINI con sus técnicas propias de cultivo logró en 1920 poner de manifiesto la B. B. en la sangre de verrucosos brotados que no presentaban alteración hemática ostensible. Todo esto hace aceptable la suposición de un cambio en las resistencias del medio sanguíneo y principalmente del mismo glóbulo rojo.

Experimentalmente nada se ha hecho para determinar las variaciones humorales que se realizan en el curso de la verruga; es muy posible que en esta enfermenad, como en otras que se le asemejan, la inmuuidad sea a perdominio celular; en este caso las experiencias de seroterapia tropezarán con serias dificultades.

La epidemiología nos enseña que la verruga confiere inmunidad y que ésta es fuerte y persistente. Es verdad que al lado de los casos que curan, existen otros en los que el mal con oscilaciones de agravamiento y mejoría, persiste durante gran parte de la vida o quizas por todo el resto de ella (Estos casos que hacen pensar en la naturaleza animal de la B. B. se aclararán grandemente en su sintomatología con el conocimiento de las fases de anergia y alergia.)

Es una idea muy arraigada en los que por razones de residencia u otras, han tenido la oportunidad de observar un considerable número de enfermos de verrugas, que las resistencias, del sujeto que ha pasado la en fermedad, se muestran incrementadas también frente a otras infecciones.

Nuestra observación de las oscilaciones de las fuerzas de inmunidad se refiere a los cambios de inmunidad frente a antígenos no específicos, pues no contamos con medios para apreciar los cambios específicos. Sin embargo, se puede presumir que, como en otras enfermedades anergisantes, las curvas de inmunidad hagan una marcha paralela. En este caso

la observación empírica a que hemos hecho mención tendría una explicación racional, pues es lógico suponer que a la inhibición paralela de las fuerzas de inmunidad siga un incremento paralelo o proporcional de ellas. Resulta, pues, muy interesante iniciar el estudio de la constitución de los sujetos que han pasado las verrugas.

La Bartonella bacilliforme es un gérmen de afinidad estrictamente mesodérmica; en la primera fase de su evolución en el organismo, ataca un elemento diferenciado proveniente de la hoja media: el eritrocito; en la segunda, a la célula mesenquimal indiferenciada o hemohistioblasto.

Los megaloblastos que aparecen precozmente en el desarrollo de la anemia de la verruga podían tener relación con el ataque a la célula mesenquimal indiferenciada. Desgraciadamente, como no sea en la médula, parece, por nuestras investigaciones, que la maduración megaloblástica del hemohistioblasto no existe en esta enfermedad.

No carece de todo interés el hacer resaltar aquí la relación filogenética estrecha que existe entre los elementos del parénquima hematopoyético y la célula hemohistioblástica que ha sido considerada por quien la concibió—FERRATA—como un elemento hematopoyético en potencia en el organismo adulto normal.

La célula hemohistioblástica en su significado amplio corresponde al histiocito de Kiyono, a la célula adventicial de MARCHAND, al clasmatocito de RANVIER, a la RUHENDER WANDERZELLEN de SAXER, a las células estelares de KUPFFER, y en fin, a todos aquellos elementos que se colorean «intra vitam» por el carmín lítico o el ISAMIN BLEU, y que en conjunto, constituyen el sistema retículo-endotelial, sistema cuya participación en la actividad citohematógena de algunos procesos morbosos tiende cada día a ser más aceptada.

La concepción de FERRATA, que no es así singular en sus fundamentos sino que por lo contrario recibe el apoyo de otras escuelas y de la embriología, lleva el límite de las hemopatías hasta comprender los procesos que tienen por centro la célula hemohistioblástica—hemopatías histioides—. El botón verrucoso formado de hemohistioblastos no queda distante de este grupo de las hemopatías.

Para terminar, queremos hacer resaltar la importancia que tiene la apreciación de las fuerzas de inmunidad en la verruga, tanto para el pronóstico clínico frente a cada caso, como para la concepción integral de la enfermedad.

La apreciación, la más rigurosa, de los síntomas hemáti cos de laboratorio nos dará un dato útil desde luego, pero insuficiente, puesto que al lado de la anemia o independientemente de ella están la anergia o la anafilaxia, que significan un peligro no menor que otros para la vida del enfermo. La reaparición de la reacción a la tuberculina o la flictena dérmica deberá ser el signo que alegre el pronóstico del verrucoso.

Ya hemos hecho notar que la anergia, cuyo comienzo se realiza durante la Fiebre de CARRIÓN, tiene su punto máximo en el edema pre-eruptivo y comienzo de la erupción nodular; esto significa, en concepto de los dualistas, cuando la Fiebre de la Oroya ha pasado y comienza la segunda enfermedad, las Verrugas. ¿A cual de los dos procesos pertenece esta alteración, que, a diferencia de las otras conocidas antes, tiene su punto máximo en el período que separa a ambos síndromes, marcándose también en los dos? Los dualistas negarán las oscilaciones de las fuerzas de inmunidad que vienen a establecer un nuevo lazo de unión entre los dos procesos cuya unidad, bien clara ya desde tiempo, recibió últimamente el apoyo indiscutible de la bacteriología, con el hallazgo de Bartonella en los botones verrucosos humanos y experimentales.

CONCULSIONES

La Verruga Peruana es una enfermedad que compromete especialmente el aparato retículo–endotelial. Este compromiso, que comienza al término de la fase hemática o Fiebre de CARRIÓN, con la fijación del virus en los tejidos, alcanza el maximun de extensión durante el período que precede a la erupción, persistiendo durante el comienzo de está, para quedar más tarde reducido a los botones verrucosos en los territorios donde estos se forman. Las alteraciones del período pre–eruptivo y del comienzo de la erupción son sistemáticas porque compreden todo el sistema retículo–endotelial. Ellas se marcan por: a)–lesiones destructivas de los endotelios especializados en función vasal–endodelios sensu strictiori–; con formación consecuente de focos de hemorragia e infiltración de leucocitos y proliferación de células periteliales en proparción variable (Estas lesiones corresponden a las petequias que algunas veces preceden en clínica a la erupción); b) proliferación, con formación, en algunos puntos de nidos, de las células carminófilas o hemohistioblásticas no especializa-

das de todos los órganos y del tejido conjuntivo, especialmente del laxo.

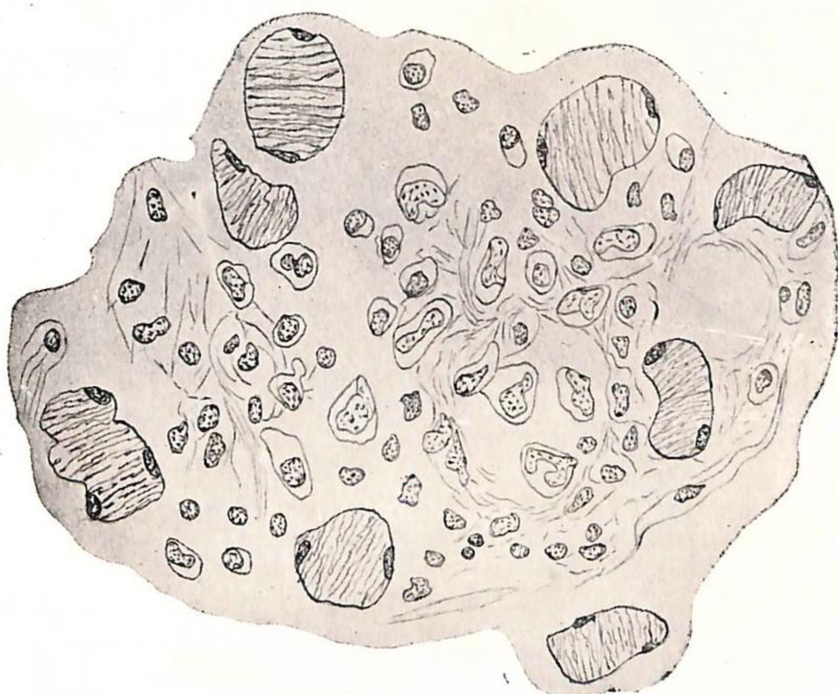
La Verruga Peruana pertenece al grupo de las entemedades anergizantes. En el curso de ella, las fuerzas de inmunidad se inhiben, llegando en cierto períodoa ser nulas–anergia.

Las infecciones sobreagregadas, que en la Verruga aparecen con más frecuencia que en cualquier otro enfermedad, encuentran su explicación en las alteraciones de las fuerzas de inmunidad.

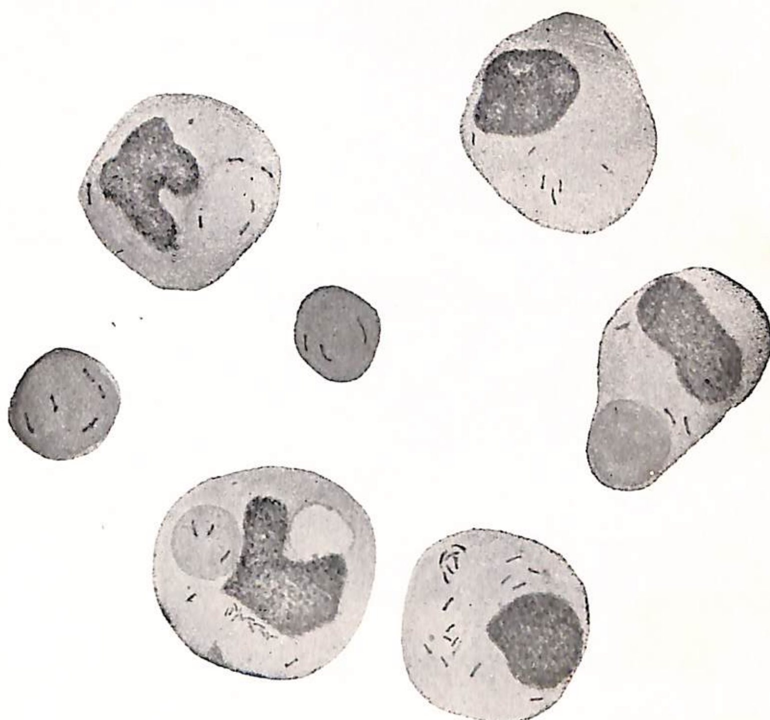
La fase de anergia coincide con el período pre–eruptivo y comienzo de la erupción; esto es con aquel momento de la enfermedad en que el compromiso del sistema retículo–endotelial es universal.

Las denominaciones "período intercalar" usadas para designar el espacio que separa la gace hemática de la erupción macroscópica, son por sí lolas imprecisas, pues hacen suponer un descanso en la evolución de la enfermedad en el período en que hay alteraciones histológicas e inmunológicas de gran interés.

El bóton verrucoso macroscópico formado por la proliferación activa de células angioblásticas o retículo-endoteliales tiene el caracter de una reacción alérgica. Apoyan este concepto las dermatosis irritativas que con frecuencia complican el brote y la fórmula sanguinea que toma en este período los caracteres de un fórmula de inmunidad.



Nódulo formado de Histiocitos del músculo Tibial ant. de un caso de Verruga en el comienzo de la erupción.



Histiocitos de la sangre circulante con glóbulos rojos y Bartonellae bacilliformis en el protoplasma. Los parásitos resisten a la digestión celular y permanecen habitando el protoplasma.